

Дислипидемия 2022: как снизить риск и достичь цели?

DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0007

© М.В. Ежов¹, И.В. Сергиенко¹, Н.М. Ахмеджанов², В.С. Гуревич^{3,4}, А.Г. Обрезан³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва

² ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России, Москва

³ ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург

⁴ ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург

Для цитирования: Ежов Марат Владиславович – ORCID 0000-0002-1518-6552, Сергиенко Игорь Владимирович – ORCID 0000-0003-1534-3965, Ахмеджанов Надир Мигдатович – ORCID 0000-0003-3417-0895, Гуревич Виктор Савельевич – ORCID 0000-0002-6815-444X, Обрезан Андрей Григорьевич – ORCID 0000-0001-6115-7923. Дислипидемия 2022: как снизить риск и достичь цели? Атеросклероз и дислипидемии. 2022;3(48):59–68. DOI: 10.34687/2219-8202.JAD.2022.03.0007

Абстракт

Болезни системы кровообращения – ведущая причина смертности в России и в мире. В последние годы наблюдается рост сердечно-сосудистой патологии. Основу этой негативной тенденции составляют дислипидемия и атеросклероз. Коррекция гиперхолестеринемии внесла наибольший вклад в снижение смертности от ИБС, однако многие пациенты не получают гиполипидемическую терапию или недостаточно эффективно контролируют факторы атеросклеротического риска. Для больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска особую актуальность представляет достижение целевых параметров липидограммы путем применения современных, в том числе комбинированных препаратов.

Ключевые слова: дислипидемия, атеросклероз, комбинированная липидснижающая терапия, блокаторы всасывания холестерина в кишечнике, категории сердечно-сосудистого риска, розувастатин, эзетимиб.

Dyslipidemia 2022 – how to reduce the risk and achieve the goal?

M.V. Ezhov¹, I.V. Sergienko¹, N.M. Ahmedzanov², V.S. Gurevich^{3,4}, A.G. Obrezan³

¹ National Medical Research Center of Cardiology n.a. acad. E.I. Chazov, Moscow, Russia

² National Medical Research Center of Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russia

³ St Petersburg State University, St Petersburg, Russia

⁴ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Abstract

Diseases of the circulatory system are the leading cause of death in Russia and in the world. In recent years, there has been an increase in cardiovascular pathology. The basis of this negative trend is dyslipidemia and atherosclerosis. Correction of hypercholesterolemia has made the greatest contribution to reducing mortality from coronary heart disease, however, many patients do not receive lipid-lowering therapy or do not effectively control atherosclerotic risk factors. Achieving the target parameters of the lipidogram through the use of modern, including combined drugs, for the patients with high and very high cardiovascular risk is of particular relevance.

Keywords: dyslipidemia, atherosclerosis, combined lipid-lowering therapy, blockers of cholesterol absorption in the intestine, categories of cardiovascular risk, rosuvastatin, ezetimibe.

Введение

27 ноября 2021 года прошел саммит экспертов «Дислипидемия 2022: как снизить риск и достичь цели?» под эгидой Национального общества по изучению атеросклероза в онлайн-формате.

Актуальность темы обусловлена тем, что болезни системы кровообращения – ведущая причина смертности в России [1]. В 2018 году в России от болезней системы кровообращения (БСК) умерло ≈856 тыс. человек, что составляет 47% в структуре общей смертности [2, 3]. При этом 39,2% смертей от БСК приходится на долю ишемической болезни сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезни (ЦВБ) [4], а в 2020-2021 гг. наблюдался рост данных патологий [5–7].

Холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) – основной показатель для скрининга, диагностики и ведения пациентов с дислипидемией [8]. При этом коррекция гиперхолестеринемии внесла наибольший вклад в снижение смертности от ИБС (на 24%, США) [9]. Однако, по данным исследования ЭССЕ-РФ, многие пациенты в РФ не получают гиполипидемическую терапию: на популяционном уровне имеются данные о недостаточном лечении статинами больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска в РФ, а среди лиц очень высокого риска ИБС только 7,7% достигали целевых уровней ХС ЛНП [10]. По данным исследования EUROASPIRE только 1/3 пациентов, перенесших коронарное событие, достигают уровня ХС ЛНП <1,8 ммоль/л на фоне высокоинтенсивной гиполипидемической терапии [11].

В настоящий момент проблема формирования единой эффективной липидологической службы стоит очень остро, особенно в регионах, ввиду высоких показателей сердечно-сосудистой смертности и недостаточной эффективности проводимой гиполипидемической терапии. Огромное количество пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (АССЗ) остаются без должного обследования, наблюдения и лечения даже в регионах, где работают липидные центры [12].

Российские данные: гиполипидемическая терапия у пациентов, госпитализированных с ОКС:

- 70% пациентов, госпитализированных с ОКС, при поступлении имели установленный диагноз сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ)
- 30% пациентов с установленным ССЗ при поступлении в стационар получали статины
- 9% пациентов с установленным ССЗ при поступлении в стационар имели уровень ХС ЛНП <1,8 ммоль/л [13].

Дислипидемии (ДЛП) – состояния, когда концентрации липидов и липопротеидов крови выходят за пределы нормы, могут быть вызваны как приобретенными (вторичными), так и наследственными (первичными) причинами [8]. Липидная

теория атеросклероза предполагает пусковым моментом в развитии атеросклероза инфильтрацию интимы и субэндотелия липидами и липопротеидами. По мере накопления липидов в бляшке происходит увеличение ее размеров, в результате чего фиброзная покрышка бляшки под действием специфических энзимов (эластаз, металлопротеиназ) истончается и при определенных условиях (повышение артериального давления, значительная физическая нагрузка) разрывается. Разрыв сопровождается активацией каскада коагуляции крови, агрегации тромбоцитов с образованием тромба, блокирующего просвет сосуда. Клинически этот процесс проявляется, в зависимости от локализации, нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ), инсультом [14].

Сердечно-сосудистый риск (ССР) определяется как вероятность развития сердечно-сосудистого события атеросклеротического генеза у конкретного пациента в течение определенного промежутка времени. Общий ССР отражает сочетанный эффект нескольких факторов риска (ФР) в отношении оценки риска [15].

Немедикаментозное лечение дислипидемии

Для профилактики ССЗ доказали свое преимущество DASH-диета и средиземноморская диета: высокий уровень потребления фруктов, овощей, цельнозерновых злаков и клетчатки; частое употребление бобовых культур, орехов, рыбы, птицы и молочных продуктов с низким содержанием жира и ограниченным потреблением сладостей, сладких напитков и красного мяса [16–18]. DASH и средиземноморская диета предлагают использовать жиры из растительных масел, причем сделан акцент на оливковое масло.

Гипохолестеринемический эффект красного дрожжевого риса связан со статиноподобным механизмом через ингибирование гидроксиметилглутарил-кофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы, монаколина К, который представляет собой биоактивный ингредиент. В крупном исследовании, выполненном в Китае у больных с ИБС экстракт красного дрожжевого риса снизил частоту сердечно-сосудистых осложнений на 45% [19]. Гипохолестеринемический эффект (снижение ХС ЛНП на 15–25%) наблюдается при ежедневной дозе до 10 мг монаколина К [20].

Немедикаментозные методы снижения триглицеридов (ТГ) включают снижение избыточной массы тела (ИМТ 20–25 кг/м², окружность талии <94 см – мужчины и <80 см – женщины, уменьшение потребления алкоголя (пациентам с гипертриглицеридемией (ГТГ) следует полностью воздержаться от приема алкоголя), увеличение регулярной физической активности (физические упражнения минимум 30 мин каждый день),

снижение потребления углеводов, соли (до 5 г день), увеличение потребления омега-3-ПНЖК, снижение потребления моно- и дисахаридов, транс-жиров (<1% от общего потребления) и насыщенных жиров (<10% от общего потребления), замена насыщенных жиров моно- и полиненасыщенными.

К средствам, корригирующим дислипидемию, относятся статины, ингибиторы всасывания ХС в кишечнике (эзетимиб), ингибиторы PCSK9, фибраты, препараты, содержащие омега-3-ПНЖК [8].

Статины являются наиболее изученными препаратами в профилактике ССЗ [8]. Однако существующие стандарты лечения не позволяют в достаточной степени снизить риск осложнений. Несмотря на эффективность имеющейся в настоящее время стандартной терапии, позволяющей достигать желаемой концентрации ХС ЛНП, у пациентов с ДЛП сохраняется значительный риск осложнений, обусловленных поражением крупных сосудов (ИМ, ОНМК) и осложнений, обусловленных поражением мелких сосудов (ретинопатии; нефропатии; нейропатии) [21].

Приверженность терапии статинами положительно влияет на результаты лечения, однако со временем она снижается [22-24].

Причины остаточного риска при лечении статинами: повышение экспрессии PCSK9, уровня липопротеида(а), компенсаторное увеличение всасывания холестерина из кишечника [25-28].

Согласно исследованиям, пациенты с исходным средним уровнем ХС ЛНП <1,8 ммоль/л имеют дополнительные преимущества от дальнейшего снижения уровня ХС ЛНП – снижение относительного риска крупных сердечно-сосудистых событий на 21% [29]. Поэтому для достижения рекомендуемого уровня ХС ЛНП требуется

комплексная комбинированная терапия [30, 31]. Эзетимиб является лекарственным средством, которое ингибирует всасывание в кишечнике холестерина, поступающего с пищей и из желчи, не влияя на всасывание других жирорастворимых пищевых веществ. Эзетимиб может назначаться в комбинации со статинами, когда монотерапия статинами не позволяет достичь целевого уровня ХС ЛНП, а также при непереносимости статинов или наличии противопоказаний к их применению [8] (табл. 1).

Комбинированная липидснижающая терапия как стратегия первой линии у пациентов с очень высоким риском: алгоритм терапии пациентов высокого и очень высокого риска [32] (рис. 1).

В открытом рандомизированном исследовании японских пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца было показано, что розувастатин 5 мг в сочетании с эзетимибом может быть более эффективным в уменьшении бляшек в коронарных артериях, чем розувастатин 5 мг: по данным внутрисосудистого ультразвука уменьшение объема бляшек на 13,2% и 3,1% соответственно от исходного уровня до 6-го месяца ($p = 0,05$ для разницы между группами лечения). Процентное изменение объема бляшек значительно коррелировало с процентным изменением уровня ХС ЛНП ($r = 0,384$; $p = 0,015$) [33].

В объединенных данных АСТЕ (рандомизированное двойное слепое исследование) добавление 10 мг эзетимиба к розувастатину в дозе 5 мг или 10 мг показало дополнительное снижение уровня ХС ЛНП на 21% [34]. По данным исследования I-ROSETTE (рандомизированное двойное слепое), добавление эзетимиба к розувастатину показало суммарное снижение ХС ЛНП на 57% (по сравнению с 44% на монотерапии розувастатином) [35].

Таблица 1. Медикаментозное лечение гиперхолестеринемии 2020 [8]

Рекомендации	Класс	Уровень
Терапия статинами в максимально переносимых дозах	I	A
Если на фоне максимально переносимых доз статинов целевой уровень ХС ЛНП не достигнут, добавить эзетимиб	I	B
Для вторичной профилактики у пациентов с очень высоким риском: если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба – добавить ингибитор PCSK9	I	A
Для первичной профилактики у пациентов с очень высоким риском: если целевой уровень ХС ЛНП не достигнут на фоне максимально переносимых доз статинов и эзетимиба – добавить ингибитор PCSK9		
При непереносимости статинов в любой дозе следует рассмотреть назначение эзетимиба	IIa	C
При непереносимости статинов в любой дозе можно рассмотреть добавление ингибитора PCSK9 к эзетимибу	IIb	C

Примечания: ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности, PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинного типа 9.

Рисунок 1. Алгоритм терапии пациентов высокого и очень высокого риска [32]



Примечания: иPCSK9 – ингибиторы пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9, миРНК – малая интерферирующая РНК, ОКС – острый коронарный синдром, ССО – сердечно-сосудистые осложнения, ХС ЛНП – холестерин липопротеидов низкой плотности.

Плейотропные эффекты эзетимиба проявляются в снижении:

- концентрации маркеров оксидативного стресса в крови и моче [36–38];
- уровня СРБ (–27%, $p < 0,01$) [39];
- инсулинорезистентности (ИР –36%, индекс НОМ А–39%; $p < 0,01$) при сахарном диабете [39];
- фактора некроза опухоли α (ФНО- α) ($p < 0,01$) [36, 38];
- экскреции с мочой альбумина ($p < 0,01$) [38].

При назначении гиполипидемической терапии важно объективно оценить ее ожидаемые клинические преимущества [8] (табл. 2).

Результаты рандомизированных исследований обосновывают применение комбинации эзетимиба с розувастатином для повышения эффективности гиполипидемической терапии, при этом профиль безопасности комбинации эзетимиб/розувастатин сопоставим с профилем безопасности розувастатина [40] (табл. 3).

Одним из эффективных инструментов повышения приверженности является упрощение режима приема препаратов в виде одной капсулы или таблетки (при использовании комбинированного препарата с фиксированной дозой вместо комбинированной терапии из двух таблеток) [41].

Таблица 2. Расчет степени снижения ХС ЛНП при различных вариантах гиполипидемической терапии [8]

Терапия	Снижение ХС ЛНП в %
Умеренная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы	≈30
Интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы	≈50
Интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы + эзетимиб	≈65
Алирокумаб/эволокумаб	≈60
Алирокумаб/эволокумаб + интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы	≈75
Алирокумаб/эволокумаб + интенсивная терапия ингибитором ГМГ-КоА-редуктазы + эзетимиб	≈85

Примечание: ГМГ-КоА – гидроксиметилглутарил-кофермент А.



Розулип Плюс — первая фиксированная комбинация розувастатина и эзетимиба в Европе и России — двойной механизм влияния на ХС ЛНП.

Комбинация розувастатина и эзетимиба снижает ХС ЛНП в 3 раза эффективнее, чем удвоение дозы розувастатина [42].

Таблица 3. Исследования комбинации эзетимиба с розувастатином [40]

Исследование	Группы терапии	Кол-во пациентов	% изменений ХС ЛНП от исходного	Дополнительное снижение, %	% пациентов, достигших целевых значений ХС ЛНП
ACTE	P 5-10/Э 10	219	-21,0	↓15,2	59,4
	P 10-20	217	-5,7		30,9
GRAVITY	P 10/Э 10	210	-59,7	↓10-14	93,3
	P 20/Э 10	204	-63,5		95,6
	C 40/Э 10	199	-55,2		87,4
	C 80/Э 10	201	-57,4		88,6
SP-RE-003	P 5-20/Э 10	188	-56,5	↓11,3	94,2
	P 5-20	187	-45,2		86,6
ROSE	P 5-20/Э 10	118	-59,5	↓9	90,7
	P5-20	118	-51,1		72,9
MRS-ROZE	P 5-20/Э 10	203	-59,1	↓9,7	94,1
	P 5-20	204	-49,4		86,3
I-ROSETTE	P 5-20/Э 10	195	-57,0	↓12,8	92,3
	P 5-20	194	-44,4		79,9

Примечания: С – симвастатин, Р – розувастатин, Э – эзетимиб.

Закключение экспертов

Основным вопросом саммита, поставленным перед экспертами, было обсуждение понятия экстремального риска.

Все эксперты согласились, что введение категории экстремального риска в соответствии с рекомендациями НОА оправдано и необходимо добиваться достижения поставленных целевых уровней.

Эксперты пришли к выводу, что к данной категории рекомендовано относить следующих лиц:

1) отнесенные к категории экстремального риска в соответствии с рекомендациями НОА:

- сочетание клинически значимого АССЗ с СД 2 типа и/или с СГХС;
- сердечно-сосудистые осложнения (ССО) у пациента с АССЗ, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л;
- 2 ССО и более в течение 2 лет, несмотря на оптимальную гиполипидемическую терапию и/или достигнутый уровень ХС ЛНП <1,4 ммоль/л (правило «2х2»).

К АССЗ относятся ИБС, ишемический инсульт или транзиторное нарушение мозгового кровообращения, стенозирующий атеросклероз периферических артерий нижних конечностей и артерий другой локализации.

Дополнительные критерии, рекомендуемые экспертами для отнесения к категории высокого риска:

- 2) риск фатального исхода в ближайшие 3 года;
- 3) сочетание АССЗ с ХБП 3Б стадии и более или сочетание со значимыми аутоиммунными воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, серонегативный спондилоартрит и т.п.);
- 4) лица мужского пола с СГХС (до развития АССЗ);
- 5) повторные ССС в течение 2-3 лет, несмотря на терапию статинами/достигнутый целевой уровень ХС ЛНП;
- 6) больше одного острого ССС в течение трех лет;
- 7) тяжелая стенокардия 4 ФК в сочетании с многососудистым поражением коронарного русла/стенозом ствола ЛКА (в том числе «движение атеросклероза снизу вверх»);
- 8) многососудистое поражение: мультифокальный атеросклероз, в том числе в сочетании с СД, с недавно перенесенной коронавирусной

инфекцией; мультифокальный атеросклероз и атеросклероз малых артерий (нефропатия, офтальмопатия и др.);

9) пациенты СД, подвергнутые реваскуляризации ЧКВ, АКШ;

10) недостижение целевых уровней ХС ЛНП, несмотря на оптимальную медикаментозную терапию;

11) сам факт инициирования комбинированной терапии как критерий отнесения к категории экстремального риска;

12) наличие коронавирусной инфекции у пациентов с АССЗ;

13) АССЗ и наличие коморбидных состояний (онкология, рецидивирующая ТЭЛА, иммобилизация, маломобильные пациенты вследствие коморбидных состояний). Рекомендуется определять некардиологическую коморбидность согласно индексу Чарлсон.

Пациенты категории очень высокого риска, которых можно отнести к экстремальному риску при наличии следующих состояний/факторов риска:

1) пожилые пациенты;

2) хрупкие пациенты;

3) возникновение ССС, несмотря на достигнутый уровень ХС ЛНП;

4) наличие некардиологической коморбидности (согласно индексу Чарлсон) и/или ХБП 4-5;

5) манифестация АССЗ в молодом возрасте;

6) пациенты, имеющие 2 ССО и более в течение 2 лет и СД с поражением органов-мишеней;

7) пациенты с СГХС.

Эксперты подчеркнули, что крайне необходимо широко внедрять категорию экстремального риска в практическое здравоохранение и довести данную информацию в первую очередь до ВОП и терапевтов, в том числе о внесении категории экстремального риска при формулировке диагноза пациента. Было отмечено, что РФ входит в число стран очень высокого риска АССЗ. Необходимо проводить более жесткий контроль за назначениями врачей гиполипидемической терапии.

Выделение категории экстремального риска также важно для назначения ингибиторов PCSK9 и комбинации статин + эзетимиб ± и PCSK9. Необходимо персонализированная гиполипидемическая терапия: применение фиксированных комбинаций, расширение льготных программ (в т.ч. федеральных) с целью увеличения доступности инновационных препаратов.

Лечение категории экстремального риска рекомендуется проводить с учетом индивидуальных особенностей каждого пациента и начинать с комбинированной терапии. Могут применяться фиксированные и свободные комбинации гиполипидемических препаратов: в первую очередь, использование комбинации статин + эзетимиб. (В РФ существует фиксированная комбинация Розувастатин + эзетимиб – Розулип Плюс).

Было отмечено, что СД часто сопровождается гипертриглицеридемией, поэтому у пациентов

экстремального риска с наличием оправдано применение комбинации статин + эзетимиб + фенофибрат.

Эксперты сошлись во мнении о необходимости разработки алгоритмов ведения пациентов с привязкой к категориям сердечно-сосудистого риска и включением в них фенотипов пациентов, а также с широким использованием калькуляторов для определения сердечно-сосудистого риска (в том числе онлайн, внедрение калькулятора национального общества по атеросклерозу ATHEROSTOP для первичной и вторичной профилактики в клиническую практику)

Второй важной темой дискуссии был вопрос, когда начинать терапию с комбинации «статин плюс эзетимиб».

Эксперты выделили следующие показания для старта комбинированного лечения:

- категория экстремального риска;

- перенесенное острое сердечно-сосудистое событие: ОКС, ишемический инсульт в течение последнего года;

- при недостижении целевого уровня ХС ЛНП на максимальной дозе статина – рекомендуется своевременно (4-6 недель) оценивать эффект монотерапии;

- при необходимости снижения уровня ХС ЛНП на 60% и более;

- при исходно очень высоком уровне ХС ЛНП – более 4,0 ммоль/л;

- категория высокий риск/очень высокий риск/экстремальный риск + СД, гиперурикемия с проведением индивидуальной оценки сердечно-сосудистого риска и индивидуального подхода к каждому пациенту.

Также эксперты выделили группы пациентов, для которых применимы свободная и фиксированная комбинации статина и эзетимиба. Рекомендуется применение свободной комбинации в следующих случаях:

1) пациент уже принимает препарат из группы статинов (с учетом комплаенса);

2) необходимость применения дозировки розувастатина более 20 мг;

3) наличие патологии печени и необходимость варьирования дозировками (в том числе после коронавирусной инфекции);

4) этап подбора терапии;

5) перенесенное острое ССС в течение последнего года (ИМ, ОНМК);

6) соответствие критериям льготного обеспечения;

7) непереносимость статинов;

8) недостижение целевого уровня ХС ЛНП на фиксированной комбинации.

Рекомендуется применение фиксированной комбинации:

1) категория очень высокий и экстремальный риск;

2) пациент имеет исходно высокие уровни ХС ЛНП и необходима интенсивная коррекция;

- 3) для повышения приверженности и уменьшения полипрагмазии;
- 4) при наличии ишемической болезни (головного мозга, сердца, нижних конечностей, артерий внутренних органов).

При этом эксперты отметили, что во всех случаях необходим учет фенотипа и индивидуальной чувствительности.

Варианты титрации дозы статинов эксперты разделили на 3 группы.

Показания для безусловной титрации: пожилые пациенты, хрупкие пациенты, ХБП 3-5 стадии, дети, полиморбидные пациенты, повышенный базальный уровень ферментов «безопасности» (АЛТ, КФК), пациенты с высоким риском развития СД.

Относительные показания для титрации: необходим индивидуальный подход к каждому пациенту:

- 1) Пациенты с высоким риском при исходно высоком уровне ХС ЛНП;
- 2) титрация с ориентацией на целевой уровень ХС ЛНП в зависимости от сердечно-сосудистого риска.

Показания для обратной титрации: побочные эффекты при проведении гиполипидемической терапии, при достижении уровня ХС ЛНП ниже 0,4 ммоль/л, в некоторых случаях перехода на комбинированную терапию (снижение дозировки статина при добавлении второго гиполипидемического препарата).

Эксперты выделили группы пациентов, которым показана монотерапия эзетимибом:

- 1) доказанная непереносимость статинов;
- 2) пациенты категории умеренного сердечно-сосудистого риска (дженерический эзетимиб Липобон повышает приверженность терапии (также возможно применять препарат красного риса);
- 3) противопоказания к приему статинов (например, прием цитостатиков);
- 4) пожилые пациенты старше 75 лет без ССЗ или их эквивалентов (ИБС, СД).

На саммите обсудили, в каких случаях следует отдавать предпочтение при назначении розувастатину, аторвастатину или питавастатину и пришли к выводу, что каждая из молекул имеет свою нишу, и в каждом из конкретных случаев необходимо рассмотреть все возможные аспекты, в том числе и психологические. Психологический аспект означает, что пациенту необходимо давать выбор между эквивалентными дозировками статинов для улучшения комплаентности.

Предпочтение рекомендуется отдавать питавастатину при преддиабете и метаболическом синдроме. При ХБП 3-5 стадии предпочтительно использование аторвастатина.

При назначении статинов впервые следует использовать аторвастатин или розувастатин.

Эксперты затронули использование нутрицевтиков при дислипидемии и выделили показания к ним:

- 1) низкий и умеренный сердечно-сосудистый риск без документированного атеросклероза;
- 2) бридж-терапия перед назначением статинов;
- 3) комбинации с иными препаратами;
- 4) минимальные отклонения липидограммы;
- 5) избыточное беспокойство пациента при минимальных отклонениях ХС ЛНП и ОХС.

Эксперты обозначили крайне важные и актуальные тезисы липидснижающей терапии при коронавирусной инфекции.

1. Не отменять липидснижающую терапию, в том числе статины (несмотря на возможные отклонения показателей липидограммы – снижение ХС ЛНП при острых заболеваниях и острых инфекциях и риск гепатопатии).

2. При выявлении гепатопатии (поражение печени на фоне коронавирусной инфекции и применения лекарственных препаратов при коронавирусной инфекции) – проведение гепатопротекции и корректировки гиполипидемической терапии, по возможности не отменять гиполипидемические препараты.

3. Данные рекомендации основаны на том, что эндотелий – плацдарм для внедрения коронавирусной инфекции, и необходимо обеспечить защиту эндотелия.

4. Статины имеют преимущества не столько для лечения ДЛП в условиях коронавирусной инфекции, сколько для профилактики постковидного синдрома.

5. Имеются публикации по протективным свойствам фибратов.

Эксперты обсудили значимость субклинического атеросклероза и бессимптомного стенозирующего атеросклероза.

С учетом частоты встречаемости атеросклеротического поражения сосудистой стенки при «нормальном» уровне холестерина было предложено:

- внести в скрининговые мероприятия исследования крупных артерий (сонных и бедренных) по коротким фокусированным протоколам,
- разработать критерии констатации атеросклероза для старта гиполипидемической терапии независимо от уровня холестерина,
- сместить зоны диагностики атеросклероза (в том числе ультразвуковой) на лиц моложе 40 лет и определить интервалы проведения скрининга в данной возрастной категории,
- разработать рекомендации по гиполипидемической терапии у лиц моложе 40 лет по данным скрининга (с учетом низкой приверженности терапии статинами у данной группы пациентов определить место эзетимиба и нутрицевтиков в лечении атеросклероза).

В завершение эксперты отметили, что до сих пор сохраняется проблема приверженности гиполипидемической терапии в целом и приверженности конкретным дозировкам (по данным исследований АЙСБЕРГ и АРГО). Для решения этого вопроса:

- необходимо преодолеть инертность врачей в соблюдении рекомендаций, особенно в области диспансеризации и диспансерного наблюдения – организовать континуум диспансерного наблюдения пациента с дислипидемией,
- проводить работу с населением по улучшению мотивации и приверженности гиполлипидемической терапии и ответственному отношению к своему здоровью – разработать просветительскую работу, пропаганду здорового образа жизни на популяционном уровне.

Список литературы / References

1. Boytsov SA, Demkina AE, Osobchepkova EV, Dolgusheva YuA. Progress and Problems of Practical Cardiology in Russia at the Present Stage. *Kardiologiya*. 2019;59(3):53-59. In Russian. (Бойцов С.А., Демкина А.Е., Ощепкова Е.В., Долгушева Ю.А. Достижения и проблемы практической кардиологии в России на современном этапе. *Кардиология*. 2019;59(3):53-59.) <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.3.10242>.
2. Rosstat. Demographics of the population. Federal State Statistics Service. In Russian. (Росстат. Демография населения. Федеральная служба государственной статистики.) <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (2019).
3. Strategy for the development of healthcare in the Russian Federation for the period up to 2025. Decree of the President of the Russian Federation No. 254 dated June 6, 2019. In Russian. (Стратегия развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года. Указ Президента РФ от 6 июня 2019 г. № 254.) <https://base.garant.ru/72264534/> (2019).
4. Rosstat. Russia in numbers 2019. A brief statistical collection. In Russian. (Росстат. Россия в цифрах 2019. Краткий статистический сборник).
5. Rosstat reported a sharp increase in mortality in Russia. *Parliamentary Newspaper*. 27.08.2021. In Russian. (Росстат сообщил о резком росте смертности в России. *Парламентская газета*. 27.08.2021) <https://www.pnp.ru/social/rosstat-soobshchil-o-rezkom-roste-smernosti-v-rossii.html>.
6. Kalinovskaya E. Mortality from diseases of the circulatory system has returned to the level of six years ago. *Medvestnik*. 14.05.2021. In Russian. (Калиновская Е. Смертность от болезней системы кровообращения вернулась на уровень шестилетней давности. *Медвестник*. 14.05.2021. <https://medvestnik.ru/content/news/Smernost-ot-boleznei-sistemy-krovoobrascheniya-vernulas-na-uroven-shestiletnei-davnosti.html>).
7. Murashko named the main cause of death in Russia. *RIA News*. 07.09.2021. In Russian. (Мурашко назвал основную причину смертности в России. *РИА Новости*. 07.09.2021. <https://ria.ru/20210907/smernost-1749003692.html>).
8. Kukharchuk VV, Ezbov MV, Sergienko IV, Arabidze GG, Bubnova MG, Balakbonova TV, et al. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, VII revision. *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2020;1(38):7-42. In Russian. (Кухарчук В.В., Езов М.В., Сергиенко И.В., Арабидзе Г.Г., Бубнова М.Г., Балахонова Т.В. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации, VII пересмотр. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2020;1(38):7-42. doi: 10.34687/2219-8202.JAD.2020.01.0002.
9. Ford ES, Ajani UA, Croft JB, Critchley JA, Labarthe DR, Kottke TE, Giles WH, Capewell S. Explaining the decrease in U.S. deaths from coronary disease, 1980-2000. *N Engl J Med*. 2007;356(23):2388-98. doi: 10.1056/NEJMsa053935.
10. Shalnova SA, Deev AD, Metelskaya VA, Evstifeeva SE, Rotar OP, Zbernakova YuV, et al. Awareness and treatment specifics of statin therapy in persons with various cardiovascular risk: the study ESSE-RF. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2016;15(4):29-37. In Russian. (Шальнова С.А., Деев А.Д., Метельская В.А., Евстифеева С.Е., Ротарь О.П., Жернакова Ю.В. и др. Информированность и особенности терапии статинами у лиц с различным сердечно-сосудистым риском: исследование ЭССЕ-РФ. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2016;15(4):29-37.) doi: 10.15829/1728-8800-2016-4-29-37.
11. Kotseva K, De Backer G, De Bacquer D, Rydén L, Hoes A, Grobbee D, et al.; EUROASPIRE Investigators. Lifestyle and impact on cardiovascular risk factor control in coronary patients across 27 countries: Results from the European Society of Cardiology ESC-EORP EUROASPIRE V registry. *Eur J Prev Cardiol*. 2019;26(8):824-835. doi: 10.1177/2047487318825350.
12. Boytsov SA, Katapano A, Barbarash OL, Ezbov MV, Meshkov AN, Voevoda MI, et al. Actual issues of lipid centers' operation in Russian Federation. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2021;20(1):2759. In Russian. (Бойцов С.А., Катапано А., Барбараш О.Л., Езов М.В., Мешков А.Н., Воевода М.И., Гуревич В.С., Капиталан В.В., Дупляков Д.В., Везикова Н.Н., Садыкова Д.И. Актуальные вопросы работы липидных центров на территории Российской Федерации. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2759.) doi: 10.15829/1728-8800-2021-2759.
13. Ezbov MV, Lazareva NV, Sagaidak OV, Vygodin VA, Chubykina UV, Bliznyuk SA, et al. The frequency of lipid metabolism disorders and the use of statins in acute coronary syndrome (according to the Federal Register of Acute Coronary Syndrome). *Atherosclerosis and dyslipidemia*. 2018;1(3):47-57. In Russian. (Езов М.В., Лазарева Н.В., Сагайдак О.В., Выгодин В.А., Чубыкина У.В., Близняк С.А. и др. Частота нарушений липидного обмена и применение статинов при остром коронарном синдроме (по данным Федерального Регистра острого коронарного синдрома). *Атеросклероз и дислипидемии*. 2018;1(3):47-57).

14. All about cholesterol: a national report. (A.N. Bakulev National Research Center of the Russian Academy of Medical Sciences, 2010). In Russian. (Все о холестерине: национальный доклад. НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2010).
15. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(5):3826. In Russian. (2019 Рекомендации ESC/EAS по лечению дислипидемий: модификация липидов для снижения сердечно-сосудистого риска. Российский кардиологический журнал. 2020;25(5):3826.) doi: 10.15829/1560-4071-2020-3826.
16. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, de Jesus JM, Houston Miller N, Hubbard VS, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):S76-99. doi: 10.1161/01.cir.0000437740.48606.d1.
17. Estruch R, Ros E, Salas-Salvado J, Covas MI, Corella D, Arys F, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi: 10.1056/NEJMoa1800389.
18. de Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Delaye J, Mamelle N. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. *Circulation*. 1999;99(6):779-785. doi: 10.1161/01.cir.99.6.779.
19. Lu Z, Kou W, Du B, Wu Y, Zhao S, Brusco OA, Morgan JM, Capuzzi DM; Chinese Coronary Secondary Prevention Study Group, Li S. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2008;101(12):1689-1693. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.02.056.
20. Li Y, Jiang L, Jia Z, Xin W, Yang S, Yang Q, Wang L. A meta-analysis of red yeast rice: an effective and relatively safe alternative approach for dyslipidemia. *PLoS One*. 2014 Jun 4;9(6):e98611. doi: 10.1371/journal.pone.0098611.
21. Obrezan A.G. From the personal archive. In Russian. (Обрезан А.Г. Из личного архива. 2021).
22. Compliance and adverse event withdrawal: their impact on the West of Scotland Coronary Prevention Study. *Eur Heart J*. 1997;18(11):1718-1724. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a015165.
23. Benner JS, Glynn RJ, Mogun H, Neumann PJ, Weinstein MC, Avorn J. Long-term persistence in use of statin therapy in elderly patients. *JAMA*. 2002;288(4):455-461. doi: 10.1001/jama.288.4.455.
24. Malo S, Aguilar-Palacio I, Feja C, Menditto E, Lallana MJ, Andrade E, et al. Persistence With Statins in Primary Prevention of Cardiovascular Disease: Findings From a Cohort of Spanish Workers. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2018;71(1):26-32. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rec.2017.04.002.
25. Abifadel M, Varret M, Rabus JP, Allard D, Ouguerram K, Devillers M, et al. Mutations in PCSK9 cause autosomal dominant hypercholesterolemia. *Nat Genet*. 2003;34(2):154-156. doi: 10.1038/ng1161.
26. Lagace TA, Curtis DE, Garuti R, McNutt MC, Park SW, Prather HB, et al. Secreted PCSK9 decreases the number of LDL receptors in hepatocytes and in livers of parabiotic mice. *J Clin Invest*. 2006;116(11):2995-3005. doi: 10.1172/JCI29383.
27. Lambert G, Charlton F, Rye KA, Piper DE. Molecular basis of PCSK9 function. *Atherosclerosis* 2009;203,1-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.06.010.
28. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res*. 2009;50:S172-177. doi: 10.1194/jlr.R800091-JLR200.
29. Sabatine MS, Wiviott SD, Im K, Murphy SA, Giugliano RP. Efficacy and Safety of Further Lowering of Low-Density Lipoprotein Cholesterol in Patients Starting With Very Low Levels: A Meta-analysis. *JAMA Cardiol*. 2018;3(9):823-828. doi: 10.1001/jamacardio.2018.2258.
30. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE, Ginsberg HN, Masana L, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3478-3490a. doi: 10.1093/eurheartj/ehb273.
31. Weisweiler P. Low-dose colestipol plus fenofibrate: effects on plasma lipoproteins, lecithin:cholesterol acyltransferase, and postheparin lipases in familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 1989;38(3):271-274. doi: 10.1016/0026-0495(89)90086-3.
32. Ray KK, Reeskamp LF, Laufs U, Banach M, Mach F, Tokgözoğlu LS, et al. Combination lipid-lowering therapy as first-line strategy in very high-risk patients. *Eur Heart J*. 2022;43(8):830-833. doi: 10.1093/eurheartj/ehab718.
33. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, Nishimura Y, Sasou T, Nakata T, Sawai T, Fujimoto N, Dobi K, Miyabara M, Nishikawa M, Nakamura M, Ito M. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 2015;56(3):278-285. doi: 10.1536/ihj.14-311.
34. Bays HE, Davidson MH, Massaad R, Flaim D, Lowe RS, Tershakovec AM, Jones-Burton C. Safety and efficacy of ezetimibe added on to rosuvastatin 5 or 10 mg versus up-titration of rosuvastatin in patients with hypercholesterolemia (the ACTE Study). *Am J Cardiol*. 2011;108(4):523-530. doi: 10.1016/j.amjcard.2011.03.079.
35. Hong SJ, Jeong HS, Ahn JC, Cha DH, Won KH, Kim W, et al. A Phase III, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active Comparator Clinical Trial to Compare the Efficacy and Safety of Combination Therapy With Ezetimibe and Rosuvastatin Versus Rosuvastatin Monotherapy in Patients With Hypercholesterolemia: I-ROSETTE (Ildong Rosuvastatin & Ezetimibe for Hypercholesterolemia) Randomized Controlled Trial. *Clin Ther*. 2018;40(2):226-241.e4. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.12.018.
36. Athyros VG, Kakafika AI, Karagiannis A, Mikhailidis DP. Do we need to consider inflammatory markers when we treat atherosclerotic disease? *Atherosclerosis*. 2008;200(1):1-12. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.02.026.

37. Nakamura T, Sato E, Fujiwara N, Kawagoe Y, Ueda Y, Suzuki T, et al. Ezetimibe decreases serum levels of asymmetric dimethylarginine (ADMA) and ameliorates renal injury in non-diabetic chronic kidney disease patients in a cholesterol-independent manner. *Pharmacol Res.* 2009;60(6):525-528. doi: 10.1016/j.pbrs.2009.04.011.
 38. Yagi S, Akaike M, Aibara K, Iwase T, Ishikawa K, Yoshida S, et al. Ezetimibe ameliorates metabolic disorders and microalbuminuria in patients with hypercholesterolemia. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(2):173-180. doi: 10.5551/jat.2378.
 39. Tsunoda T, Nozue T, Yamada M, Mizuguchi I, Sasaki M, Michishita I. Effects of ezetimibe on atherogenic lipoproteins and glucose metabolism in patients with diabetes and glucose intolerance. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;100(1):46-52. doi: 10.1016/j.diabres.2012.12.026.
 40. Lamb YN. Rosuvastatin/Ezetimibe: A Review in Hypercholesterolemia. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2020;20(4):381-392. doi: 10.1007/s40256-020-00421-1.
 41. Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA, Tierce JC, Collins SR, Battleman DS, Schwartz JS. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med.* 2005;165(10):1147-1152. doi: 10.1001/archinte.165.10.1147.
 42. Instructions for the use of the drug Rosulip Plus. Инструкция по применению лекарственного препарата Розулин Плюс. ЛП-№(000228)-(PI-RU). 14.05.2021.
-